

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Musco-ril 4 mg/2 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα των 2 ml περιέχει 4 mg θειοκολχικοσίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαφανές κίτρινο υγρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση των επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε οξεία σπονδυλική παθολογία σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη και μέγιστη δόση είναι 4 mg κάθε 12 ώρες (δηλ. 8 mg ανά ημέρα). Η διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται σε 5 συνεχόμενες ημέρες.

Πρέπει να αποφεύγονται οι δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ή η μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Musco-ril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών εξαιτίας ανησυχιών ως προς την ασφάλεια (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Ενδομυϊκή χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Η θειοκολχικοσίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση:

- υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- κύησης και θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6).
- γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Musco-ril και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- ανδρών που δεν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Musco-ril και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- χαλαρής πάρεσης ή μυϊκής υποτονίας.

- παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 16 ετών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θειοκολχικοσίδη μπορεί να προδιαθέτει στην εμφάνιση σπασμών, ειδικότερα σε ασθενείς με επιληψία ή σε εκείνους που μπορεί να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής βλάβης με θειοκολχικοσίδη μετά την κυκλοφορία της. Σοβαρά περιστατικά (δηλ. κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία και να επικοινωνούν με τον ιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις λιποθυμίας αγγειοκινητικής αιτιολογίας και γι' αυτό ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μετά από την ένεση (βλ. παράγραφο 4.8).

Γονιδιατοξικό δυναμικό

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ένας από τους μεταβολίτες της θειοκολχικοσίδης (ο SL59.0955) προκάλεσε ανευπλοειδία (δηλ. άνισο αριθμό χρωμοσωμάτων σε διαιρούμενα κύτταρα) σε συγκεντρώσεις κοντά στην ανθρώπινη έκθεση, που παρατηρήθηκαν σε από του στόματος δόσεις των 8 mg δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανευπλοειδία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, τοξικότητα στο έμβρυο/κύημα, αυτόματη αποβολή, διαταραχή της γονιμότητας του αρρενος και δυνητικούς παράγοντας κινδύνου για καρκίνο. Ως προληπτικό μέτρο, η χρήση του προϊόντος σε δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ή η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς (άνδρες και γυναίκες) θα πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους σε περίπτωση μίας πιθανής κύησης και για τα αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης που θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανόν να εμφανίσει συνεργική δράση αν χορηγηθεί μαζί με άλλα μυοχαλαρωτικά ή κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Το Musco-ril αντενδείκνυται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και σε άνδρες που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του ανευπλοειδογόνου δυναμικού της θειοκολχικοσίδης και των μεταβολιτών της, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειοκολχικοσίδη και για 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μην τεκνοποιούν όσο λαμβάνουν θειοκολχικοσίδη και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της θειοκολχικοσίδης σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του Musco-gil αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι περνά στο μητρικό γάλα, η χρήση της θειοκολχικοσίδης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η θειοκολχικοσίδα και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Από κλινικές μελέτες προκύπτει ότι η θειοκολχικοσίδα δεν επιδρά στην ψυχοκινητική απόδοση. Ωστόσο, επειδή συχνά μπορεί να παρουσιαστεί υπνηλία, αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων και κατά τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Χρησιμοποιείται η ακόλουθη κλίμακα συχνότητας κατά CIOMS: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ έως $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ έως $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\%$ έως $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Κνησμός

Σπάνιες: Κνίδωση

Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειονευρωτικό οίδημα, αναφυλακτική καταπληξία μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Υπνηλία

Μη γνωστής συχνότητας: Λιποθυμία αγγειοκινητικής αιτιολογίας που συνήθως παρουσιάζεται τα επόμενα λεπτά από την ενδομυϊκή ένεση (βλ. παράγραφο 4.4), σπασμοί (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, γαστραλγία

Όχι συχνές: Ναυτία, έμετος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστής συχνότητας: Κυτταρολυτική και χολοστατική ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Δεν έχουν αναφερθεί ειδικά συμπτώματα υπερδοσολογίας σε ασθενείς υπό αγωγή με θειοκολχικοσίδη.

Αντιμετώπιση

Εάν παρουσιαστεί περίπτωση υπερδοσολογίας, συστήνεται ιατρική παρακολούθηση και εφαρμογή γενικών μέτρων και συμπτωματικής αγωγής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά - κεντρικώς δρώντες παράγοντες, κωδικός ATC: M03B X05.

Η θειοκολχικοσίδη είναι ένα ημισυνθετικό θειοπαράγωγο της κολχικοσίδης, μιας φυσικής γλυκοσίδης που υπάρχει στο φυτό *Colchicum autumnale* ("meadow-saffron"), με μυοχαλαρωτική δράση, αλλά χωρίς δράση ανάλογη του κουραρίου.

Φαίνεται ότι η θειοκολχικοσίδη έχει δράση εκλεκτικά ανταγωνιστική των GABA και γλυκινεργικών υποδοχέων και έτσι μπορεί να εξηγηθεί η δράση της στις αντανεκλαστικές, ρευματικές και τραυματικές μυϊκές συσπάσεις και σε σπαστικές καταστάσεις κεντρικής προέλευσης.

Η θειοκολχικοσίδη δεν επιδρά στην εκούσια κινητικότητα και δεν επιδρά στους μύς του αναπνευστικού συστήματος. Δεν έχει καμιά επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της θειοκολχικοσίδης εμφανίζονται σε 30 λεπτά και φθάνουν τις τιμές των 113 ng/mL έπειτα από δόση 4 mg και των 175 ng/mL έπειτα από δόση 8 mg. Οι ανάλογες τιμές της AUC είναι 283 και 417 ng×h/mL, αντίστοιχα.

Ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης SL18.0740 παρατηρείται, επίσης, σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις με C_{max} της τάξεως των 11,7 ng/mL 5 ώρες μετά τη δόση και AUC 83 ng×h/mL.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον ανενεργό μεταβολίτη SL59.0955.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της θειοκολχικοσίδης υπολογίζεται σε περίπου 42,7 L μετά από ενδομυϊκή χορήγηση 8 mg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους δύο μεταβολίτες.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η θειοκολχικοσίδη μεταβολίζεται αρχικά στον άγλυκο μεταβολίτη 3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη ή SL59.0955. Το στάδιο αυτό λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω μεταβολισμού στο έντερο, γεγονός που εξηγεί την απουσία αμετάβλητης θειοκολχικοσίδης στη συστηματική κυκλοφορία μέσω αυτής της οδού χορήγησης.

Εν συνεχεία πραγματοποιείται γλυκουρονική σύζευξη του SL59.0955 σε SL18.0740 που έχει ισοδύναμη φαρμακολογική δράση με τη θειοκολχικοσίδη και, ως εκ τούτου, υποστηρίζει τη φαρμακολογική δράση μετά την από του στόματος χορήγηση της θειοκολχικοσίδης. Ο SL59.0955 επίσης απομεθυλιώνεται σε διδεμεθυλο-θειοκολχικίνη.

Αποβολή

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, ο φαινομενικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της θειοκολχικοσίδης είναι 1,5 ώρες και η κάθαρση στο πλάσμα 19,2 L/h.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προφίλ της θειοκολχικοσίδης έχει αξιολογηθεί *in vitro*, και *in vivo* μετά από παρεντερική και από του στόματος χορήγηση.

Η θειοκολχικοσίδη ήταν καλά ανεκτή μετά από χορήγηση από το στόμα για περιόδους έως και 6 μηνών τόσο σε αρουραίους όσο και σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μικρότερων ή ίσων των 2 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και μικρότερων ή ίσων των 2,5 mg/kg/ημέρα σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, καθώς και μέσω της ενδομυϊκής οδού σε πρωτεύοντα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις έως και 0,5 mg/kg/ημέρα για διάστημα 4 εβδομάδων.

Σε υψηλές δόσεις, η θειοκολχικοσίδη προκάλεσε έμεση σε σκύλους, διάρροια σε αρουραίους και σπασμούς σε τρωκτικά και μη τρωκτικά μετά από οξεία χορήγηση δια της στοματικής οδού.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θειοκολχικοσίδη προκάλεσε γαστρεντερικές διαταραχές (εντερίτιδα, έμεση) δια της στοματικής οδού και έμεση δια της ενδομυϊκής οδού.

Η θειοκολχικοσίδη καθαυτή δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς).

Ο κύριος, συζευγμένος με γλυκουρονικό οξύ μεταβολίτης SL18.0740 δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), αλλά επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL18.0740 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις AUC στο πλάσμα στη δοκιμασία *in vivo* μεγαλύτερες (πάνω από 10 φορές με βάση την AUC) από εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Ο άγλυκος μεταβολίτης (3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη-SL59.0955) που σχηματίζεται κυρίως μετά από χορήγηση από το στόμα, επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH ή CREST), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL59.0955 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις στη δοκιμασία *in vivo* κοντά σε εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα στις θεραπευτικές δόσεις των από του στόματος χορηγούμενων 8 mg δις ημερησίως. Η ανευπλοειδογόνος επίδραση στα διαιρούμενα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ανευπλοειδή κύτταρα. Η ανευπλοειδία είναι μία μεταβολή στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και απώλεια της ετεροζυγωτίας, η οποία αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα/αυτόματη αποβολή, διαταραχή της γονιμότητας του άρρενος όταν επιδρά στα γεννητικά κύτταρα και δυνητικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο όταν επιδρά στα σωματικά κύτταρα. Η παρουσία του άγλυκου μεταβολίτη (3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη-SL59.0955) μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί ποτέ, επομένως ο σχηματισμός του, όταν χρησιμοποιείται αυτή η οδός χορήγησης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στους αρουραίους, μία από του στόματος δόση θειοκολχικοσίδης των 12 mg/kg/ημέρα προκάλεσε μείζονες δυσπλασίες μαζί με εμβρυοτοξικότητα (καθυστερήση της ανάπτυξης, θάνατο του εμβρύου, διαταραχή του ποσοστού κατανομής του φύλου). Η δόση που δεν προκάλεσε τοξική επίδραση ήταν 3 mg/kg/ημέρα.

Σε κουνέλια, η θειοκολχικοσίδη επέδειξε μητρική τοξικότητα ξεκινώντας από τα 24 mg/kg/ημέρα. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί ήσσονος σημασίας ανωμαλίες (υπεράριθμα πλευρά, καθυστερημένη οστεοποίηση).

Σε μία μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε δόσεις έως και 12 mg/kg/ημέρα, δηλ. σε δόσεις που δεν προκαλούν κλινική επίδραση. Η θειοκολχικοσίδη και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο.

Το καρκινογόνο δυναμικό δεν αξιολογήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 φύσιγγες των 2 ml η καθεμία, συσκευασμένες σε χάρτινο κουτί μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Opella E.Π.Ε.

Λεωφ. Συγγρού 348 - Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα - Αττική
Ελλάδα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45292/21-09-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Δεκεμβρίου 1968
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MUSCO-RIL οδηγίες από το THERAPIA.GR